Capítulo 19

Hipersensibilidad tipos II y III

SILVIA GRACIELA CORREA • CLAUDIA ELENA SOTOMAYOR

CLASIFICACIÓN DE COOMBS Y GELL

Contenido del capítulo

Clasificación de Coombs y Gell
Mecanismos celulares y moleculares
Lecturas sugeridas

La respuesta inmunológica es el resultado de la acción coordinada de numerosas células y moléculas. En ciertas circunstancias, la respuesta puede ser perjudicial y provocar daño a los tejidos e, incluso, la muerte del individuo. Una respuesta inadecuada o excesiva se denomina hipersensibilidad o alergia y puede deberse a distintos mecanismos inmunológicos. En la década de 1960, los inmunólogos británicos Coombs y Gell propusieron una clasificación de estas respuestas, que se aplicó en particular a la hipersensibilidad a fármacos, y que recientemente ha sido mejorada. Así, las reacciones de hipersensibilidad pueden dividirse en cuatro grupos: I, II, III y IV.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II están mediadas por anticuerpos (Ab) de los isotipos IgG o IgM que reconocen antígenos (Ag) presentes en las superficies celulares o tejidos. Estos complejos Ag-Ab interaccionan con el sistema del complemento o los receptores de la porción Fc de la IgG (FcγR) presentes en macrófagos y células NK, entre otros. En la actualidad se distingue la reacción tipo IIa, que corresponde a la tipo II original, en la que la unión de los Ab a los Ag provoca la muerte celular mediada por la activación del sistema del complemento, la fagocitosis o la lisis. Hace poco se describió el tipo IIb, que se refiere a la respuesta inflamatoria resultante en la muerte celular mediada por la unión directa de Ab a receptores celulares.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III están mediadas por complejos inmunes (CI) de Ag-Ab que son insolubles en el torrente sanguíneo. Cuando estos CI no se eliminan de modo adecuado por fagocitosis en el bazo u otros órganos linfoides, pueden depositarse sobre las paredes de los vasos sanguíneos, en la piel o las articulaciones y desencadenan la activación del sistema del complemento y el reclutamiento de otras células inmunes.

El actual conocimiento del sistema inmunológico deja ver que esta clasificación de los tipos de reacciones de hipersensibilidad no incluye todas las posibles reacciones, ni tiene en cuenta que las respuestas humorales y celulares pueden ocurrir al mismo tiempo. Si bien ha caído en desuso y se ha propuesto la existencia de otros tipos de reacciones de hipersensibilidad, se rescata la utilidad de la clasificación de Coombs y Gell para conceptualizar los distintos mecanismos que el organismo emplea para combatir agentes infecciosos.

Mecanismos celulares y moleculares

Hipersensibilidad tipo II

Tipos de antígenos involucrados en la hipersensibilidad tipo II

En las reacciones tipo II el Ag se expresa sobre una célula o tejido y el mecanismo inmunológico conduce a su muerte o daño tisular (Figura 19-1). Los Ag involucrados pueden ser moléculas presentes en células o tejidos del propio individuo (autoantígenos), de otro individuo (aloantígenos), o bien Ag extraños (como ciertos fármacos).

Subtipo de la hipersensibilidad tipo II: citotóxica, bloqueante y estimulante

Los Ab involucrados en las reacciones tipo II pueden ser de diferentes isotipos. El mecanismo inmunológico que produce la muerte de la célula blanco depende de la naturaleza de la porción Fc de la cadena pesada de dicho Ab. Así, la IgM y los subtipos IgG1, IgG2 e IgG3 de la IgG poseen la capacidad de inducir la activación del sistema del complemento por la vía clásica. Luego de que el Ab se une a su Ag específico, la porción Fc del Ab experimenta cambios conformacionales que promueven la interacción con el componente C1q del complemento, lo que da inicio a la activación de este complejo sistema de proteínas del suero. El ensamblado de fragmentos de proteólisis de los componentes C4 y C2 genera un complejo molecular que converge en la activación del componente C3. La secuencia de activación terminal involucra el ensamblado secuencial de los componentes C5b, C6, C7 y C8, y la polimerización del componente C9, para originar una estructura macromolecular llamada complejo de ataque a la membrana (MAC).

Este complejo desplaza los fosfolípidos y forma largos canales o poros de 70 a 100 Å en la bicapa lipídica, lo que produce una disrupción en la membrana de la célula blanco. A través de estos poros difunden libremente iones y pequeñas moléculas, para conducir a la pérdida del equilibrio osmótico de la célula, ya sea por eflujo de agua o por pérdida de electrolitos; esto provoca al final la muerte celular por lisis. En algunas circunstancias, el isotipo del Ab no es tan eficiente para activar el sistema del complemento y producir la destrucción celular. Estos Ab pueden unirse a células fagocíticas que expresan receptores de la cadena pesada γ (FcγR) o receptores

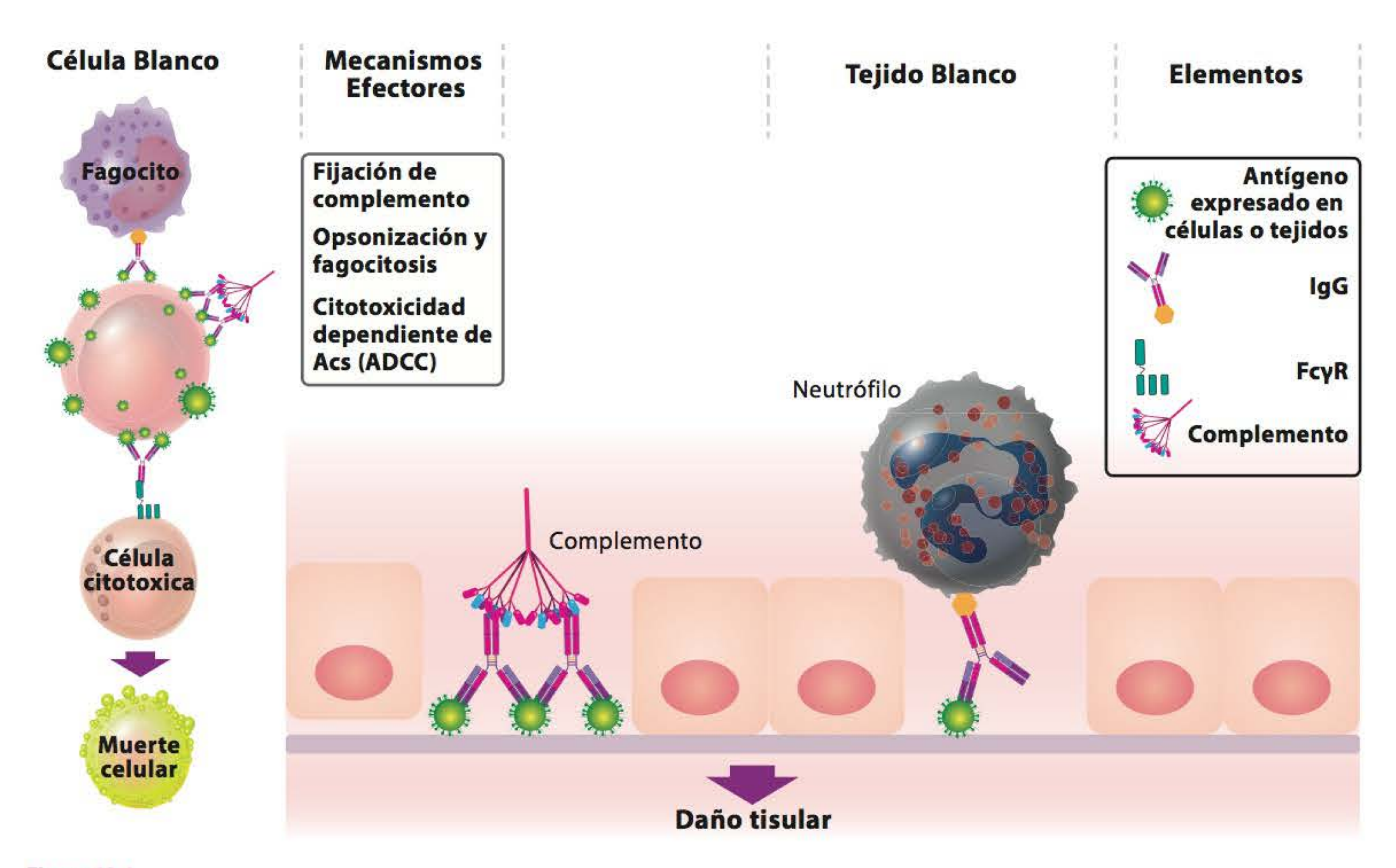


Figura 19-1.
Representación esquemática de los mediadores y los mecanismos efectores que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo II

del complemento; por ejemplo, el CR3 (MAC-1 o CD11b/CD18) que reconoce fragmentos como el iC3b, un producto de degradación del componente C3b. Mediante estos receptores, las células que han unido Ab o fragmentos de componentes del complemento, o ambos, son removidas de la circulación por el sistema reticuloendotelial. Tales mecanismos están implicados en la etiopatogenia de enfermedades como las anemias hemolíticas y las trombocitopenias inmunes.

Las reacciones tipo II también involucran la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) entre sus mecanismos de lesión. Un importante número de células con potencial citotóxico e inflamatorio expresa FcγR sobre sus membranas y, por lo tanto, es capaz de interaccionar con el fragmento Fc del Ab unido a su correspondiente Ag. De esta forma, el Ab tipo IgG actúa como un eslabón entre la célula, o tejido blanco, y la célula efectora del daño. Aunque estas células citotóxicas no son específicas para el Ag, el Ab las dirige hacia la célula blanco o hacia un tejido particular. Las células que expresan FcγR (macrófagos, monocitos, neutrófilos y células NK, entre otras) son las efectoras de la citotoxicidad. Cuando el macrófago o el neutrófilo se activa por medio de los FcγR, se vuelve metabólicamente más activo y aumenta el contenido de algunas enzimas lisosomales y especies reactivas del oxígeno. Los monocitos, macrófagos y células NK activadas secretan citocinas como el TNF-α, un potente efector de daño tisular. En el espacio extracelular donde ocurre el contacto celular mediado por el Ab se acumulan enzimas líticas, mediadores inflamatorios y citocinas que inducen una lesión. Un ejemplo típico de este mecanismo de daño es el síndrome de Goodpasture.

El último tipo de mecanismo de hipersensibilidad asociado a las reacciones tipo II corresponde a aquellas patologías en las que los Ab se unen a receptores o proteínas expresados en células o tejidos y provocan anomalías funcionales. Los Ab pueden estar dirigidos contra receptores hormonales expresados en la superficie de ciertas células y estimular su actividad aun en ausencia de la hormona, como ocurre con el hipertiroidismo característico de la enfermedad de Graves (Figura 19-2). Otros Ab pueden poseer funciones bloqueantes (p. ej., en la miastenia gravis), en que los Ab con especificidad por el receptor de la acetilcolina (ACh) impiden la unión del neurotransmisor, lo que provoca debilidad muscular y parálisis (Figura 19-3).

Antígenos celulares: ejemplos clínicos

Las manifestaciones clínicas típicas de las reacciones tipo II son las citopenias, que reciben diversos

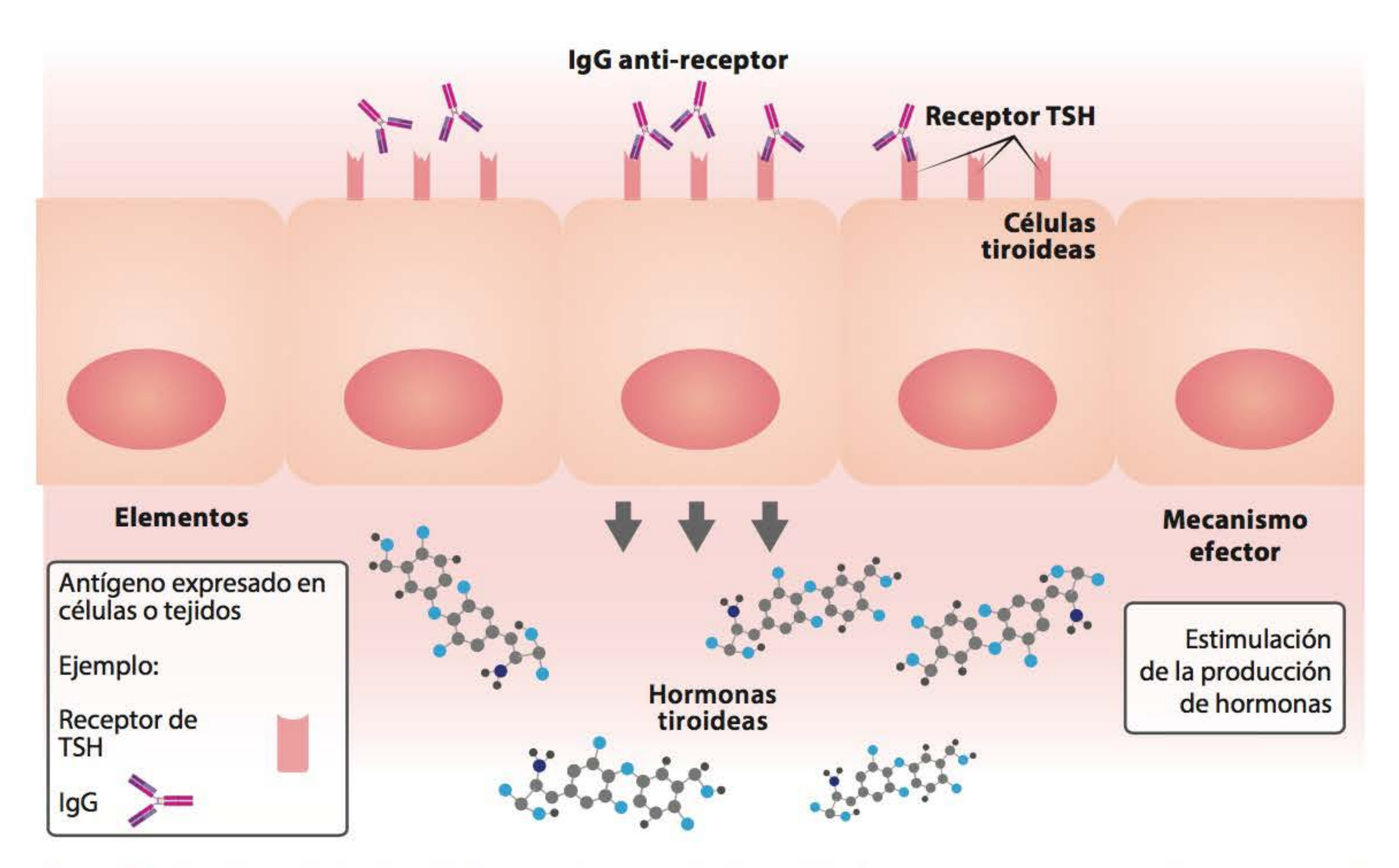


Figura 19-2. Reacciones de tipo II mediadas por anticuerpos estimulantes dirigidos contra receptores hormonales presentes en la superficie de las células
La unión de la IgG a los receptores aumenta la actividad del tejido aun en ausencia de hormonas.

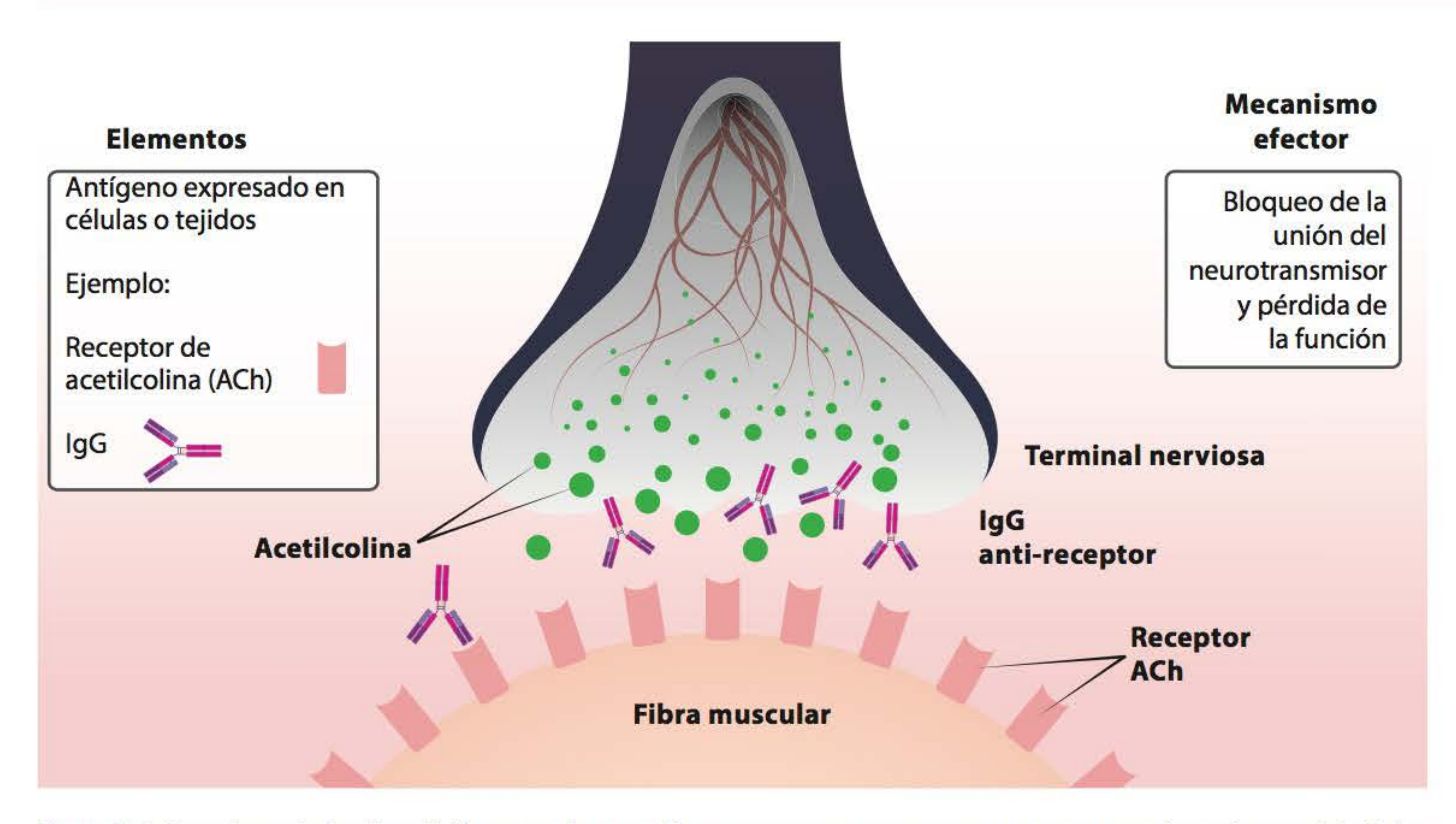


Figura 19-3. Reacciones de tipo II mediadas por anticuerpos bloqueantes que reconocen receptores expresados en la superficie de las células
La unión de la IgG a estos receptores impide la unión del ligando, lo que provoca la pérdida de la función.

nombres de acuerdo con la naturaleza de la célula blanco. Cuando los Ab reaccionan con Ag presentes en los glóbulos rojos (GR) se producen anemias hemolíticas; en el caso de muerte de las plaquetas se producen trombocitopenias, y cuando los Ab reconocen Ag presentes en los neutrófilos se originan las neutropenias.

Anemias hemolíticas inmunes

En las anemias hemolíticas inmunes (AHI), luego de que los Ab de tipo IgG o IgM se unen a Ag presentes en la superficie de los GR, se inicia la destrucción de la célula por medio de la activación del sistema del complemento o del sistema reticuloendotelial. Según el tipo de Ag que induce la producción de Ab, las AHI pueden ser clasificadas como aloinmunes, autoinmunes o inducidas por drogas. En cuanto a la patogénesis de estas anemias, el grado de hemólisis depende de las características del Ac unido y del Ag blanco. Mientras que la lisis de los GR es menor si el Ab es de clase IgG, cuando los Ac son de tipo IgM, la activación del sistema del complemento es mucho más rápida y eficiente en la inducción de la muerte celular.

Anemias hemolíticas aloinmunes

Para el desarrollo de estas anemias el individuo tiene que haber sido expuesto a GR alogénicos, como ocurre durante el embarazo, las transfusiones sanguíneas y los trasplantes de órganos. Un ejemplo representativo es la enfermedad hemolítica del recién nacido o eritroblastosis fetal, en la que los Ab maternos específicos contra Ag presentes en los GR fetales atraviesan la placenta y los destruyen. La patología se desarrolla cuando los GR del feto expresan el Ag Rh (Rh^+) y la madre es Rh negativa (Rh^-). Durante el embarazo con un primer feto Rh^+, la exposición de una madre Rh^- a los GR fetales es insuficiente para activar los linfocitos B y producir Ab específicos. Sin embargo, durante el nacimiento, la separación de la placenta de la pared del útero provoca un marcado aumento de sangre fetal en el cordón umbilical y los GR Rh^+ pueden ingresar a la circulación materna. Estos GR fetales activan los linfocitos B específicos de la madre, lo que provoca su diferenciación a células plasmáticas productoras de Ab, y a linfocitos B de memoria. Los Ac tipo IgM contribuyen a la eliminación de los GR fetales de la circulación materna, pero los linfocitos B de memoria permanecen silentes hasta la aparición de un nuevo embarazo con un feto Rh^+. La activación de las células de memoria en los embarazos posteriores estimula la producción de Ab IgG antiRh, que atraviesan la placenta y dañan los GR fetales. Es posible que una anemia grave o moderada se presente en el feto, algunas veces con consecuencias fatales. El cuadro clínico puede agravarse por la aparición en el cerebro de depósitos

de bilirrubina proveniente de la conversión de la hemoglobina liberada durante la hemólisis.

Incluidas en esta clasificación, las anemias hemolíticas postranfusionales se desarrollan en individuos que han recibido repetidas transfusiones de GR compatibles en el sistema sanguíneo ABO, pero que presentan incompatibilidad frente a otros Ag sanguíneos menores. Esta diferencia antigénica provoca la generación de Ab en el individuo receptor, y la anemia aparece entre dos y seis días posteriores a la transfusión. Los Ag menores con frecuencia responsables de la inducción de Ab son los Rh, Kidd, Kell y Duffy; el isotipo de inmunoglobulina predominante en estas reacciones es IgG. Debido a que la IgG es menos eficiente que la IgM para activar el sistema del complemento, la lisis de los GR transfundidos es incompleta, y la destrucción de las células finalmente ocurre en el compartimiento extravascular durante la remoción por las células del sistema reticuloendotelial, en la que los Ab unidos a los hematíes actúan como opsoninas y favorecen su fagocitosis.

Anemias hemolíticas autoinmunes

La característica distintiva de estas anemias es la presencia de autoanticuerpos dirigidos hacia Ag presentes en los GR propios. Las causas se asocian a fallas en la tolerancia y en los mecanismos inmunorreguladores de la actividad de los linfocitos T y B, más que a defectos en la estructura de los Ag expresados en los hematíes del paciente. Los factores genéticos, las infecciones, los desórdenes inflamatorios y linfoproliferativos y el uso de drogas, entre otros, pueden contribuir a desencadenar la producción de estos autoanticuerpos. En estas anemias, la destrucción de los GR es principalmente extravascular e involucra la fagocitosis mediada por receptores FcγR o CR3. De forma menos frecuente, ocurre hemólisis intravascular producida por una activación eficiente de los mecanismos que conducen a la pérdida de los hematíes.

La característica serológica de los Ab ayuda a diferenciar los distintos tipos de anemias autoinmunes, lo que contribuye a una mejor comprensión de las características clínicas de la enfermedad y de su evolución. Mientras que las subclases de IgG son relativamente pobres activadoras del sistema del complemento, los Ab de las subclases IgG1 e IgG3 son reconocidos con rapidez por el RFcγ presente en diferentes células del sistema reticuloendotelial. Así, los Ab de la subclase IgG3 se unen al FcγR con mayor afinidad que la IgG1 y la IgG2. Esto determina que se requieran 10 veces menos moléculas de IgG3 para iniciar la fagocitosis de los GR. El test directo de las antiinmunoglobulinas humanas (DAT) (descrito por primera vez por Coombs y colaboradores en 1945), permite determinar si los GR de un sujeto han adherido *in vivo* IgG, complemento o ambos. La identificación de GR que han unido pequeñas cantidades de IgG es relevante durante el monitoreo de la progresión clínica de las anemias autoinmunes. En la actualidad se están utilizando otras metodologías más sensibles, como la citometría de flujo, para detectar moléculas de IgG o C3b adheridas a los GR. Además, la detección de autoanticuerpos en el suero de los pacientes por la prueba indirecta de antiglobulina (α-globulina) y la determinación del título de un subtipo particular de IgG puede ser correlacionado con la velocidad de respuesta al tratamiento terapéutico.

Otro aspecto importante en el diagnóstico de este tipo de anemias es la determinación de la amplitud térmica de los autoanticuerpos involucrados en las respuestas, ya que ello permite correlacionar la gravedad de los episodios de hemólisis de los pacientes tras su exposición al calor o al frío. Las anemias autoinmunes por lo general se clasifican según la temperatura a la que se produce la mayor reactividad de los autoanticuerpos. Los autoanticuerpos calientes reaccionan con más fuerza a una temperatura próxima a los 37 °C, y exhiben una afinidad disminuida a una temperatura más baja. Por otro lado, los autoanticuerpos fríos unen GR con más fuerza entre 0 y 4 °C y muestran poca afinidad a la temperatura fisiológica. En otras ocasiones, los pacientes presentan una combinación de autoanticuerpos calientes y fríos. 90% de los pacientes con anemia por Ab fríos presenta el isotipo IgM, que es identificado en el laboratorio por su capacidad de unión a 4 °C. Sin embargo, *in vivo* la IgM puede activar el sistema del complemento y, debido a su tamaño, la aglutinación intravascular es un hecho común. Esta propiedad es responsable de que los Ab tipo IgM también sean conocidos como aglutininas frías. La gravedad de la hemólisis depende de la amplitud térmica, más que de la concentración de IgM en el suero. Estas aglutininas frías pueden ser monoclonales o policlonales, lo cual está asociado a su origen y pronóstico. Las policlonales suelen ser secundarias a procesos infecciosos por bacterias y virus. Las anemias autoinmunes calientes son causadas sobre todo por Ab del isotipo IgG, y la producción de hemólisis se debe a la agregación globular más que a la aglutinación.

Anemias hemolíticas inducidas por drogas

En las anemias hemolíticas inducidas por drogas, los Ab reconocen tanto Ag expresados en el GR como drogas (medicamentos) adsorbidas a la superficie de los GR. Los Ab suelen clasificarse en dos categorías:

drogaindependientes y drogadependientes. Los primeros pueden ser detectados *in vitro* en ausencia del medicamento y tienen, por lo tanto, características *in vivo* e *in vitro* idénticas a las de los autoanticuerpos dirigidos contra los GR. Los segundos sólo interaccionan *in vitro* si el medicamento está presente. Se cree que, en este caso, los Ab están dirigidos hacia epítopos de la droga, sus metabolitos o a la combinación del medicamento con proteínas de membrana de los GR. El conocimiento acerca del número de medicamentos y los mecanismos asociados con este tipo de anemias ha tenido una franca evolución, y se considera que más de 125 sustancias pueden provocarlas. Las drogas responsables corresponden en su mayoría a tres grupos: antimicrobianos (42%), antiinflamatorios (15%) y antineoplásicos (11%). La frecuencia de ciertos medicamentos como agentes causales de estas patologías también ha variado en relación con los cambios en la terapéutica. En la década de 1970, altas dosis de penicilina endovenosa eran responsables de 25% de estas anemias, en tanto que en la década de 1990, las cefalosporinas fueron el agente antibacteriano implicado en 70% de los casos.

El mecanismo involucrado es controversial y aún se desconoce cómo y por qué algunas drogas pueden perturbar el sistema inmunológico y provocar la formación de estos Ab. El ejemplo típico es la metildopa, que puede provocar la inducción de autoanticuerpos en 15% de los pacientes que reciben esta droga, pero sólo 0.5 a 1% de ellos desarrolla anemia. En cuanto a los mecanismos drogadependientes universalmente aceptados, los medicamentos se unen de modo covalente a proteínas de la membrana del GR. Cuando la concentración sérica del medicamento es lo bastante elevada, los hematíes circulantes transportan la droga adherida, un fenómeno que no resulta perjudicial para los GR. Si el individuo posee Ab específicos que reconocen la droga unida a los GR, se unen y promueven la destrucción extravascular mediada por células fagocíticas. El sistema del complemento puede estar involucrado en ciertas ocasiones. Estos Ab pueden ser detectados con facilidad *in vitro* en el suero de los pacientes al enfrentarlo a GR unidos a la droga. Muchas de las drogas que causan manifestaciones agudas, como hemólisis intravascular severa, fallas renales, coagulación intravascular diseminada y muerte, actúan también por otros mecanismos y suelen involucrar Ab drogadependientes que activan el sistema del complemento.

Trombocitopenias inmunes

Las trombocitopenias inmunes (TPI) son desórdenes autoinmunes caracterizados por la acelerada eliminación de plaquetas unidas a autoanticuerpos y por una disminuida producción de las mismas. En el año 1951, en la Universidad de Washington, un audaz experimento aportó la primera evidencia sobre el origen de esta enfermedad. Un estudiante doctoral se inyectó sangre de pacientes con TPI, y después efectuó el mismo procedimiento en voluntarios sanos. En la mayoría de los individuos se observó una reducción en el número de plaquetas, lo que evidenció que esta patología era causada por factores circulantes en la sangre. Más tarde se demostró que el mediador responsable de transmitir la patología es principalmente la IgG sérica. El mecanismo fisiopatológico subyacente es la respuesta dirigida hacia Ag presentes en las plaquetas y en los megacariocitos, entre éstos las distintas glucoproteínas plaquetarias (GP) que actúan como receptor para el fibrinógeno y para el factor de von Willebrand (GP IIb/IIIa), el receptor del factor de von Willebrand y la alfatrombina (GP Ib/IX) o receptor del colágeno del subendotelio vascular (GP Ia/IIa). Se han propuesto diversos agentes que inician este tipo de TPI. Se postula que comienzan por la acción de Ab dirigidos contra una única GP presente en las plaquetas, lo que promueve su eliminación en el bazo. La degradación de las plaquetas por los macrófagos esplénicos provoca la presentación de otros péptidos antigénicos derivados de la proteólisis de las plaquetas, lo que induce el reclutamiento y la activación de linfocitos T y B específicos y estimula la producción de Ab contra otros Ag derivados de éstas. Este fenómeno se llama *diseminación de epítopos* y es la razón por la que la mayoría de los pacientes crónicos posee Ab contra múltiples GP. La comprensión de la base inmunológica de la TPI se ha ampliado en la última década. Aunque se sabe que los linfocitos B producen los autoanticuerpos que reaccionan contra las plaquetas, los linfocitos T tienen un papel crucial para regular la producción de autoanticuerpos en estas patologías. En algunas situaciones, los linfocitos T pueden lisar directamente plaquetas, o suprimir la megacariopoyesis, lo que explicaría por qué algunos pacientes que no responden a la terapia normal dirigida contra los linfocitos B pueden responder a la ciclosporina u otros agentes dirigidos contra los linfocitos T.

Las TPI suelen estar asociadas con infecciones debido al fenómeno de *mimetismo molecular*, por el cual los Ab dirigidos contra un patógeno reaccionan de forma cruzada con las GP, lo que conduce al desarrollo de la patología. De esta forma, las TPI se resuelven una vez que se elimina el Ag que en un inicio promovió la respuesta. En niños con historial de infecciones recientes o pasadas se reportan casos

Recuadro 19-1. Trombocitopenias inmunes

Las trombocitopenias inmunes (TPI) afectan a hombres y mujeres de distintas edades. En pacientes adultos se estima una incidencia de 3.3 por cada 100 mil individuos por año, mientras que en la población infantil la incidencia oscila entre 1.9 y 6.4 por cada 100 mil niños por año. En individuos entre 18 y 65 años, la frecuencia es más alta en mujeres que en hombres. En el espectro de las TPI, 20% son secundarias a desórdenes autoinmunes, linfoproliferativos, infecciones y procesos posvacunales.

El diagnóstico se basa en el historial médico del paciente, su examen físico, hemograma, recuento sanguíneo completo, evaluación del extendido hematológico y recuento de reticulocitos. Estos estudios son complementados, entre otros, por la búsqueda de agentes infecciosos como *H. pylori*, HIV y HCV vinculados a la inducción de Ab contra las glucoproteínas plaquetarias (GP), Ab contra GP, niveles de trombopoyetina, plaquetas reticuladas y pruebas de coagulación.

La terapia no es recomendada a menos que el recuento plaquetario alcance valores inferiores a 3010^{9}/L o cuando las hemorragias son excesivas. La transfusión de concentrado de plaquetas resulta efectiva para recuperar su número, pero expone al paciente a agentes infecciosos, reacciones alérgicas y aloinmunización. También son utilizados la inmunoglobulina intravenosa y los glucocorticoides. Los nuevos enfoques terapéuticos incluyen el uso de rituximab®, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD20, cuyo mayor efecto es la eliminación de linfocitos B normales y el decremento de la producción de los autoanticuerpos dirigidos contra las plaquetas. Por lo regular los tratamientos para las TPI estaban dirigidos a suprimir la producción de autoanticuerpos o a inhibir la destrucción de las plaquetas opsonizadas por parte de los macrófagos. Sin embargo, algunos pacientes presentan una producción plaquetaria defectuosa más que una destrucción acelerada de las mismas. Además, los pacientes con TPI presentan niveles plasmáticos disminuidos de trombopoyetina, la hormona que regula la producción plaquetaria mediante la unión y activación del receptor presente en la membrana del megacariocito. Por ello, el desarrollo de trombopoyetinas recombinantes condujo a la primera generación de estimulantes exógenos de la trombopoyesis. La aparición de Ab capaces de reaccionar con la trombopoyetina endógena constituyó el principal efecto adverso en los pacientes, y determinó la suspensión de estos tratamientos. Hace poco, la Food and Drug Administration de Estados Unidos aprobó la segunda generación de miméticos de la trombopoyetina, como romiplostim y eltrombopag. El primero consta de dos fragmentos Fc de IgG1 ligados a un dominio peptídico que contiene cuatro sitios de unión al receptor de trombopoyetina que inducen la activación de las vías de JAK-STAT y MAP quinasas, y promueven la producción plaquetaria. El eltrombopag es una pequeña molécula no peptídica que se une al dominio de transmembrana del receptor de trombopoyetina, lo que induce su activación intracelular. Mientras que el romiplostim se administra por vía endovenosa, el eltrombopag se utiliza por vía oral. Ambos agonistas son empleados en terapias de mantenimiento y pocos pacientes son capaces de discontinuar el tratamiento con resultados favorables.

de TPI. En adultos, las infecciones por los virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el virus de la hepatitis C (HCV), y el *Helicobacter pylori* han sido reportadas en un alto porcentaje de pacientes. En la patogénesis de las TPI asociadas con el HCV se involucra la activación de linfocitos B y la reactividad cruzada de los Ab con la GPIIIa. La casuística refiere que 20% de las TPI está asociado con la infección por este virus. En el caso de la infección por HIV, además de la destrucción de plaquetas y megacariocitos causados por el virus, se detectaron Ab con capacidad de unión a un epítope lineal de la GPIIIa (aminoácidos 44 al 66). Con respecto al *H. pylori*, su papel en la inducción de esta patología ha cobrado relevancia recientemente, y un subconjunto de las TPI se asocia con la presencia de esta bacteria. El antígeno bacteriano CagA (gen asociado con la citotoxina A) está involucrado en la inducción de la reactividad cruzada. La eliminación de *H. pylori* no siempre mejora el curso de la TPI; se cree que esto se debe al hecho de que en distintas regiones del mundo se encuentran cepas de *H. pylori* que expresan variantes antigénicas distintas.

También ocurren formas agudas de TPI luego de la vacunación. La evidencia más convincente deriva de niños inmunizados con la vacuna triple viral contra sarampión, paperas y rubéola, o bien después de inmunizaciones con vacunas dirigidas contra los

virus de la hepatitis A y B, así como la triple bacteriana contra difteria, tétanos y tos ferina. Aunque los Ag microbianos incorporados en las vacunas desempeñarían un papel importante en la inducción de la TPI, los adyuvantes incluidos en su formulación (p. ej., alumbre [sal de alumnio]) podrían ser potentes iniciadores de la respuesta inmunológica. Otras causas secundarias para el desarrollo de TPI son los desórdenes autoinmunes y linfoproliferativos, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome antifosfolípido y la leucemia linfocítica crónica.

Antígenos tisulares: ejemplos clínicos

Síndrome de Goodpasture

En este caso, el mecanismo de la hipersensibilidad tipo II es desencadenado por Ab, que reconocen Ag expresados en tejidos. El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmune organoespecífica, mediada por Ab dirigidos contra la membrana basal glomerular (MBG). La patología se caracteriza por una falla renal aguda provocada por glomerulonefritis, con frecuencia asociada con alteraciones pulmonares. En su forma más compleja presenta una mortalidad de 80% y una sobrevida de 6 meses, a consecuencia de hemorragia alveolar difusa e insuficiencia renal.

En la membrana basal del pulmón y en la MBG abunda el colágeno tipo IV, que está conformado por una triple hélice de cadenas alfa 3, 4 y 5 que presentan un dominio globular terminal de tipo no colágeno (NC1 y NC2). En condiciones fisiológicas, la porción NC1 del dominio alfa 3 (alfa 3[IV]NC1) es un *epítopo críptico* protegido por el plegamiento de las hélices alfa 3, alfa 4 y alfa 5. Se cree que los daños en la MBG conducen a su exposición y al inicio de la respuesta autoinmune. El suero de los pacientes con síndrome de Goodpasture presenta elevada reactividad frente al fragmento alfa 3[IV]NC1; estudios realizados con colágeno tipo IV recombinante han corroborado la participación de este epítopo.

La estructura de la MBG es similar a la de otras membranas basales; sin embargo, debido a las características del endotelio fenestrado de los capilares glomerulares, la MBG y el nuevo epítopo expuesto son accesibles a los Ab circulantes. El hallazgo patognomónico de este síndrome es la presencia en la biopsia renal de los pacientes de autoanticuerpos dirigidos contra la MBG, dispuestos en forma lineal e identificados por una inmunofluorescencia directa. La principal subclase de anticuerpo involucrada en esta patología es la IgG1; el daño tisular mediado por los Ab ocurre luego de la activación del sistema del complemento y la activación por medio de los FcγR en los neutrófilos y macrófagos reclutados al tejido.

Hipersensibilidad tipo III mediada por complejos inmunes

Tipos de antígenos involucrados en la hipersensibilidad tipo III

En las reacciones de hipersensibilidad tipo III el Ag es soluble y se forman agregados llamados complejos inmunes (CI) que están compuestos por varias moléculas de Ab y Ag solubles poco degradados. Estos CI se depositan en sitios y tejidos particulares y estimulan la activación en cascada del sistema del complemento, un evento central en la respuesta inmunológica efectora contra distintos Ag. La activación del complemento es estimulada tanto por moléculas presentes en la circulación en etapas tempranas de la respuesta, como por Ab derivados de la respuesta inmunológica adaptativa, luego de varios días de exposición al Ag. La activación del complemento por la vía clásica (dependiente de Ab), la vía alterna (dependiente de properdina) o la vía de la lectina resulta en la formación del MAC y en la generación y liberación de factores proinflamatorios potentes que reclutan y activan leucocitos, por ejemplo las anafilatoxinas C3a y C5a, o bien el componente C3b que actúa a modo de opsonina (Figura 19-4). Estos fragmentos activan un amplio número de receptores en células de respuesta inmunológica innata o adaptativa, y tienen un papel crucial en la regulación de la patogénesis de enfermedades mediadas por CI, como se ha demostrado al utilizar ratones deficientes en C3 y C5. El C5a es un fragmento proteolítico de C5 generado por la convertasa C5 de alta afinidad, que resulta de la formación del complejo molecular C3b con C4b y C2a. Otras enzimas independientes del sistema del complemento, entre éstas la trombina o la elastasa de neutrófilos y macrófagos, pueden tener actividad convertasa C5 y, por ello, generar C5a de manera independiente de C3. La anafilatoxina C5a induce la quimiotaxis de macrófagos, granulocitos, mastocitos, células dendríticas y linfocitos B, y modula la función de estas células por medio de la regulación diferencial de ciertos receptores activadores e inhibidores.

Los CI ricos en IgG son eliminados en forma continua por células fagocíticas mediante dos mecanismos principales que involucran receptores del complemento y FcγR. En el primer caso, los CI se unen al receptor 1 del complemento (CD35 o CR1) que reconoce el fragmento C3b y se expresa en los

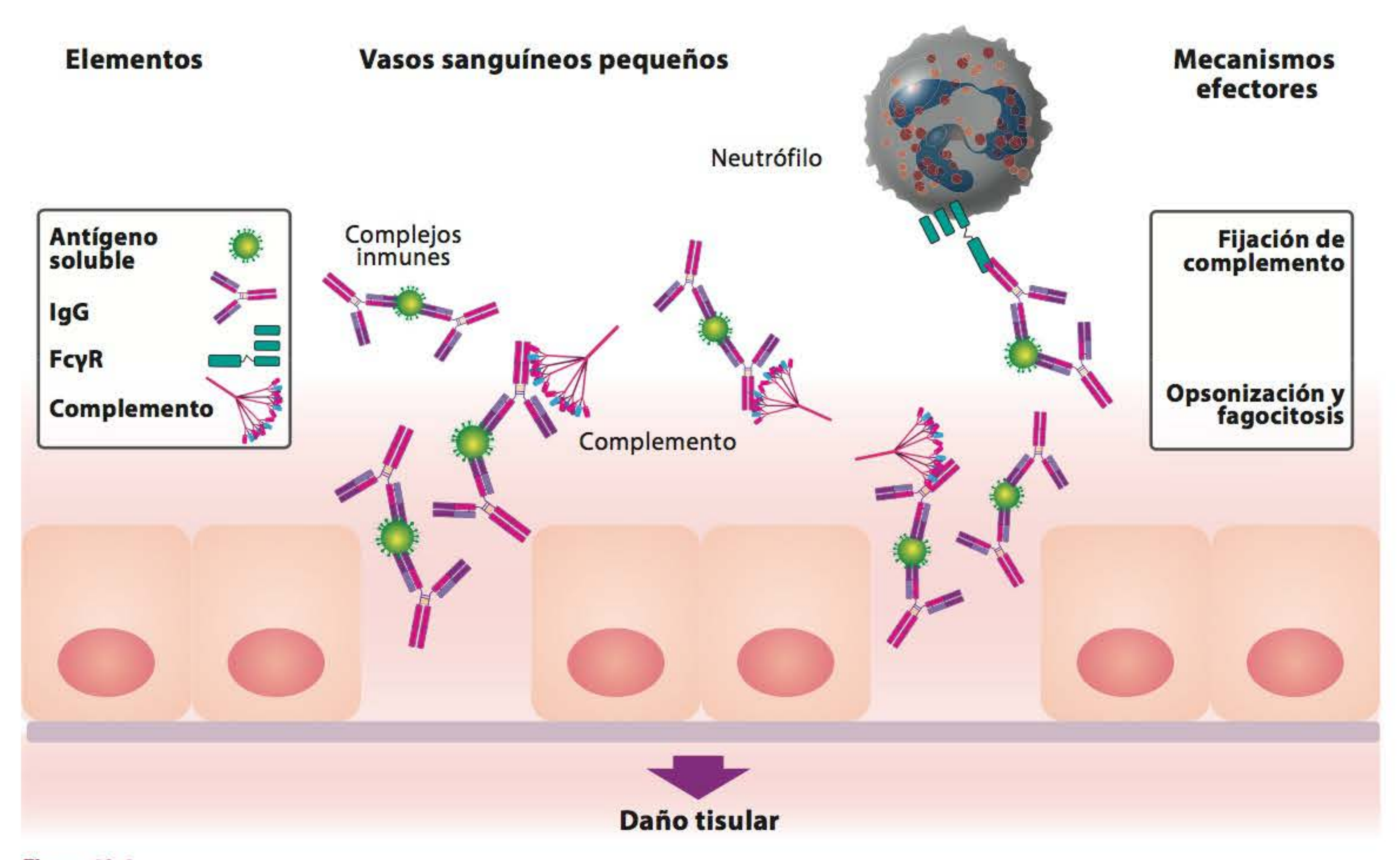


Figura 19-4.
Representación esquemática de los mediadores y los mecanismos efectores que participan en las reacciones de hipersensibilidad tipo III

eritrocitos. Los GR transportan los CI al hígado o bazo para su degradación por fagocitos y, por su abundancia, representan una importante fuente de eliminación de CI. Otras células involucradas en la respuesta inmunológica (p. ej., neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas) coexpresan los receptores del complemento y los FcγR, a través de los cuales se estimulan respuestas inflamatorias efectoras. Cuando hay exceso de Ag, los CI son de menores dimensiones y, en este caso, son retenidos en las paredes de los vasos, en donde pueden activar leucocitos que expresan los FcγR. El daño en estas reacciones surge de la liberación de enzimas líticas de los neutrófilos durante la fagocitosis de los CI.

De acuerdo con la afinidad para la IgG, la distribución y las funciones de los FcγR se clasifican en cuatro grupos: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) y el recientemente identificado FcγRIV. Estos receptores tienen un papel central en la regulación de la respuesta inmunológica, ya que la activación de los mismos desencadena cascadas intracelulares que pueden modular las respuestas efectoras. Así, los FcγRI y FcγRIII estimulan las células de la respuesta inmunológica por medio de un motivo de activación intracelular basado en tirosina (ITAM). Las señales de activación mediadas por los ITAM estimulan cascadas oxidativas, liberación de citocinas, fagocitosis por los macrófagos, ADCC mediada por las células NK y desgranulación de los mastocitos. En contraste, los FcγRIIB contienen motivos inhibidores basados en tirosina (ITIM) que inducen la atenuación de estas mismas respuestas inflamatorias. Estas dos vías de regulación coexisten en las células de la inmunidad innata y, por lo tanto, los FcγR pueden afectar la magnitud de la inflamación mediada por CI amplificando *in vivo* respuestas inmunológicas normales o patológicas. Tales señales también pueden cooperar en el desarrollo de linfocitos B autorreactivos, su diferenciación a células plasmáticas, o la producción de autoanticuerpos. De hecho, la proporción de FcγR activadores/inhibidores es baja en los tejidos homeostáticos normales y se eleva en microambientes inflamatorios. Estudios realizados con animales genéticamente modificados han evidenciado la importancia funcional de FcγR en la inflamación mediada por CI: los ratones deficientes en FcγR o en la cascada de activación de éstos son resistentes a una amplia gama de reacciones de hipersensibilidad tipo III, como vasculitis, glomerulonefritis y reacción de Arthus en la piel. Por el contrario, los ratones deficientes en FcγIIRB presentan respuestas inflamatorias mediadas por CI de mayor magnitud.

Otro factor que puede afectar la gravedad de una respuesta inflamatoria mediada por FcγR es la pre-

Recuadro 19-2. Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de reacción de hipersensibilidad tipo III. En esta patología el autoantígeno principal es la cromatina que proviene de células apoptóticas y necróticas, incluidas las trampas extracelulares de los neutrófilos (NET). La apoptosis puede ser inducida por factores intrínsecos (daño del DNA) o extrínsecos (unión de Fas ligando al receptor Fas). Una característica de la apoptosis es la fragmentación de la cromatina y la segregación de vesículas apoptóticas que contienen autoantígenos. Es decir, durante la apoptosis y la necrosis se liberan y exponen al sistema inmunológico autoantígenos que normalmente son inaccesibles. Éstos, a su vez, pueden ser fragmentados por caspasas y endonucleasas, o pueden ser modificados por la incorporación de residuos acetilo, fosfato, metilo, ubiquitina, citrulina o moléculas de ADP o glutamina al DNA. Estos neoantígenos pueden facilitar la ruptura inicial de la tolerancia. Se ha demostrado que los pacientes con LES poseen autoanticuerpos contra DNA con las modificaciones enumeradas y presentan elevados niveles de autoanticuerpos varios años antes de la manifestación de la enfermedad, lo que indica una alteración temprana de la tolerancia.

Por lo regular, las células fagocíticas profesionales (como macrófagos, linfocitos B y células dendríticas) eliminan con rapidez las células apoptóticas en un proceso en el cual el complemento es crucial. La importancia del sistema del complemento en la eliminación de CI se pone de manifiesto con la deficiencia genética del iniciador de la vía clásica C1q, que predispone en gran medida al LES. Otras deficiencias o mutaciones en proteínas de la vía clásica (como C1r, C1s, C4 y C2) también aumentan el riesgo, aunque en menor medida en comparación con C1q. El desarrollo de LES en pacientes deficientes en C1q se atribuye a una reducida capacidad de remover células apoptóticas, ya que la C1q es una opsonina relevante. Sin embargo, han surgido nuevas funciones para la C1q y otras proteínas del complemento. Los Ab contra C3 pueden unirse a la opsonina C3b unida a las células apoptóticas y, de ese modo, prevenir la fagocitosis.

Los tratamientos actuales tienen como objetivo restablecer el equilibrio en un sistema inmunológico mal regulado. Los agentes que se están utilizando en la actualidad incluyen medicamentos antiinflamatorios (aspirina, metotrexato), antimaláricos (hidroxicloroquina) y varios inmunosupresores (corticoides, micofenolato mofetilo o azatioprina). La FDA aprobó en 2011 un agente biológico para el tratamiento del LES. La droga es belimumab, que actúa eliminando la citocina de los linfocitos B, llamada factor de estimulación de linfocitos B (BLyS), lo que ocasiona la apoptosis de los linfocitos B autorreactivos. El belimumab es el primer medicamento nuevo aprobado en la lista limitada de medicamentos para tratar el LES en más de 50 años.

sencia de residuos de ácido siálico en la región Fc de la IgG. Estos residuos reducen la afinidad de la unión a los FcγR al atenuar la actividad proinflamatoria de la IgG presente en los CI. En cambio, por ejemplo, la reducción de los residuos de ácido siálico luego de la exposición a Ag durante los procesos infecciosos cambia el perfil de la respuesta inmunológica antiinflamatoria a proinflamatoria mediante la participación diferencial de los FcγR sobre las células efectoras.

Si bien en todas las respuestas humorales se forman CI, el potencial patogénico de los mismos depende del isotipo de Ab involucrado, el tamaño del agregado y la afinidad del Ab que forma el complejo. ¿Por qué los CI inducen respuestas inflamatorias? Las respuestas estimuladas por CI se han estudiado ampliamente en distintos animales y en época reciente se utilizan ratones transgénicos como modelos de diversas enfermedades autoinmunes. Los FcγR y los factores del complemento (en especial la anafilatoxina C5a) son efectores dominantes en el proceso. Los CI se depositan en los vasos sanguíneos pequeños en muchos tejidos y órganos como la piel, el riñón y los nervios. Si bien el depósito de proteínas del complemento es común en sitios de inflamación, los mecanismos por los cuales los CI inician la inflamación todavía no se entienden del todo.

Subtipo de hipersensibilidad tipo III: local y sistémica

Cuando los fenómenos son locales y tienen lugar en la piel, la hipersensibilidad se llama reacción de Arthus, en la que los CI se unen a los FcγRIII de mastocitos o leucocitos. La subsecuente activación del

complemento y la liberación de C5a promueven el reclutamiento de otras células de la circulación. La examinación microscópica de los tejidos afectados por la reacción muestra neutrófilos adheridos al endotelio vascular o migrando en el tejido al sitio de depósito de los CI. Con el progreso de la reacción se forma edema por acumulación de fluido y eritema. La gravedad varía desde un hinchamiento suave y enrojecimiento a necrosis. Una reacción de Arthus típica ocurre al cabo de 4 a 8 horas.

Cuando los fenómenos son generalizados o sistémicos se habla de *enfermedad del suero*; en este caso los CI se forman por exceso de un Ag extraño pobremente degradado. A lo largo de la historia ocurrieron reacciones generalizadas después de la administración de sueros heterólogos preparados para neutralizar toxinas, por ejemplo los sueros antitetánico o antidiftérico obtenidos en caballos. En estos casos, el individuo receptor desarrolla Ab contra las proteínas extrañas del suero, y estos Ab forman CI con los Ag extraños. En general, la enfermedad del suero es autolimitante, ya que los CI fijan el complemento y son removidos por leucocitos mediante distintos receptores. Cuando el Ag persiste ocurre el depósito de los CI con efectos patológicos. Este fenómeno tiene lugar cuando los mecanismos efectores de la respuesta inmunológica no eliminan por completo la fuente de Ag. Es el caso de un agente infeccioso que replica produciendo la reposición continua de moléculas y la formación de los CI, como en la endocarditis bacteriana subaguda o en la hepatitis viral crónica.

Modelos animales

El modelo estándar para estudiar enfermedades con respuesta inflamatoria mediada por CI es la reacción de Arthus. En la descripción original en 1903, se inyectó suero de caballo de manera repetida por vía intradérmica en un conejo, lo que resultó en edema, hemorragia e infiltración de neutrófilos en la piel. Por su facilidad y reproducibilidad, el modelo experimental más utilizado es el de la reacción de Arthus pasiva inversa que consiste en administrar el Ab (de ahí que sea pasiva) en el sitio donde se desea desarrollar la respuesta inflamatoria; el Ag se aplica por vía intravenosa inmediatamente antes o después de la inyección de Ab.

Para el desarrollo de la reacción de Arthus se requiere la activación del complemento, y en especial la liberación de la anafilatoxina C5a, su interacción con el receptor y la activación del FcγR de la IgG en células inflamatorias (como las células cebadas). Además, la acumulación de neutrófilos y células cebadas es necesaria para la progresión del daño tisular mediado por CI, con producción de edema y hemorragia. El reclutamiento leucocitario es clave en la respuesta inflamatoria y está regulado por la acción cooperativa de moléculas de adhesión presentes en endotelios y leucocitos, entre otras la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 o CD54. Esta proteína pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y se expresa constitutivamente en la superficie de los endotelios, pero aumenta luego de la activación del endotelio por citocinas o endotoxinas. Experimentos en ratones deficientes (ICAM-1$^{-/-}$) han mostrado el papel fundamental de esta molécula en la reacción de Arthus, ya que en su ausencia se observa una franca disminución en el infiltrado de neutrófilos y mastocitos. Otras moléculas como VCAM-1 participan complementando la función de ICAM-1. Hace poco se demostró también la participación en la hipersensibilidad tipo III de la fractalquina (CX3CL1), una quimiocina involucrada en la adhesión y migración de leucocitos y de su receptor (CX3CR1). Así, el edema inducido por CI y la hemorragia están muy reducidos en ratones CX3CR1$^{-/-}$ que son deficientes en este eje, en comparación con los ratones normales. La acumulación de neutrófilos y mastocitos en la piel y el peritoneo es menor durante la reacción de Arthus. Es importante destacar que el menor número de células infiltrantes se correlaciona con una marcada reducción en los niveles de citocinas inflamatorias en la piel (como TNF-α e IL-6) y el lavado peritoneal después de 4 a 8 horas. Así, el eje CX3CL1-CX3CR1 regula la infiltración de neutrófilos y mastocitos y, por ende, la producción de citocinas en la reacción de Arthus. Debido a que el TNF-α liberado por los mastocitos, neutrófilos y monocitos reclutados induce, a su vez, la expresión de CX3CL1 en células endoteliales, las propias células infiltrantes amplifican el reclutamiento por medio de la interacción CX3CL1-CX3CR1, para completar un ciclo de regulación positivo. De hecho, las células que expresan TNF-α se diseminan alrededor de las células CX3CL1^{+}. El endotelio es el primer obstáculo para la transmigración de leucocitos y sirve como puerta de entrada para controlar la extravasación en los sitios de inflamación. La CX3CL1 producida por el endotelio podría actuar a manera de un portero al controlar el acceso de leucocitos de la sangre que expresan CX3CR1 y promueven su extravasación hacia el tejido. La expresión de CX3CL1 es de escasa a nula en el endotelio de la piel normal. Por el contrario, en una reacción de Arthus cutánea, en los sitios de la inflamación se detectan altos niveles de CX3CL1.

Las plaquetas también participan en el daño en las reacciones de hipersensibilidad tipo III, ya que forman agregados con los leucocitos asociados a CI y

secretan quimiocinas que amplifican el reclutamiento de leucocitos en la piel. Las plaquetas circulan por lo regular en un estado quiescente, y la activación prematura es inhibida por mediadores liberados por las células endoteliales intactas. La disfunción de los endotelios provoca una mayor activación de las plaquetas con aumento de la adhesión y agregación, mayor interacción entre leucocitos y plaquetas, y liberación de factores plaquetarios que desempeñan un importante papel proinflamatorio. Estos agregados dependen de la interacción de P-selectina sobre las plaquetas con la glucoproteína PSGL-1, presente en los leucocitos.

Enfermedades secundarias al depósito de complejos inmunes

Tanto en modelos murinos como en pacientes con LES la eliminación del material apoptótico por los fagocitos es poco eficiente. El deterioro de los mecanismos de eliminación produce una mayor acumulación de células y restos apoptóticos. Los CI de Ab dirigidos contra el DNA y las histonas se depositan en el filtro de los capilares glomerulares, lo que inicia una glomerulonefritis grave por activación del sistema del complemento, con daño tisular que conduce a la nefritis lúpica (NL).

Se sabe que el depósito de CI que contiene antiDNA de doble cadena (dsDNA) es el factor principal de la inflamación renal en LES murino y humano. La mayoría de Ab eluídos de riñones nefróticos es de tipo IgG reactivos contra componentes de la cromatina, entre éstos: nucleosomas, dsDNA e histonas. No obstante, se han encontrado Ab que reconocen Ag no derivados de la cromatina.

En cepas de ratones que desarrollan lupus de forma espontánea (como la progenie de la cruza NZBxNZW), la nefritis se desarrolla en dos etapas: en la fase inicial ocurre el depósito de IgG-cromatina en la matriz mesangial. Este fenómeno coincide con la detección temprana de Ab alfa-dsDNA en suero y con nefritis moderadas o sin manifestaciones clínicas. En etapas más tardías se produce el depósito de fragmentos de cromatina de mayor tamaño, lo que se asocia con una franca reducción en la expresión y actividad de la DNAsa I renal, una nucleasa dominante en este órgano. La menor actividad enzimática reduce la fragmentación de la cromatina y favorece que fragmentos mayores sean retenidos y se acumulen en la membrana basal glomerular, con activación del complemento y daño de la integridad glomerular. Se ha propuesto que la unión de fragmentos a la membrana glomerular puede estar facilitada por metaloproteasas de la matriz, cuya expresión se incrementa en procesos inflamatorios. Un hallazgo remarcable es que la expresión de la DNAsa I renal se reduce estrictamente en la etapa final, durante la nefritis membranoproliferativa. Además, el análisis de varias nucleasas ha mostrado que la DNAsa I es la única nucleasa que disminuye en el riñón, en tanto que sus niveles no se modifican en el bazo o en el hígado.

No se conoce con exactitud la contribución de los Ab alfa-dsDNA al mecanismo patogénico, ya que muchos individuos los poseen y no presentan manifestaciones clínicas. Una posibilidad es que sólo sean patogénicos aquellos Ab que se unen a Ag glomerulares, o bien, a fragmentos de cromatina retenidos y expuestos en los glomérulos. Es decir, los alfa-dsDNA pueden ser considerados no patogénicos en ausencia de cromatina expuesta, mientras que la cromatina expuesta representa un epifenómeno estructural en ausencia del Ab alfa-dsDNA.

El C1q, la primera proteína de la vía clásica del complemento, puede acoplarse a una amplia gama de ligandos, incluidos Ab, priones, lípido A, fibrillas del betaamiloide, lipopolisacáridos (LPS), fosfolípidos (PL), DNA, células apoptóticas y algunos mediadores de fase aguda. El C1q está involucrado en los procesos claves de la activación de la vía clásica del complemento para depurar CI y neutralizar patógenos. La activación de este complejo sistema resulta clave para mantener la tolerancia inmunológica mediante la remoción de células apoptóticas tempranas, lo que evita la liberación de sus contenidos intracelulares y reduce la inflamación y la adhesión celular. Se ha purificado IgG alfa-C1q de pacientes con NL que reconocen C1q unido a células en apoptosis temprana *in vitro*. La unión de la IgG a C1q reduce la fagocitosis de estas células, lo cual sugiere que estos autoanticuerpos pueden interferir con la actividad biológica de C1q. En este sentido, el desarrollo de glomerulonefritis en pacientes con LES se correlaciona con la presencia de autoanticuerpos nefritogénicos, como los Ab alfa-C1q encontrados en individuos con NL activa y asociados tanto con el compromiso renal como con la exacerbación de la NL.

En algunos reportes se ha demostrado histológicamente una reacción de Arthus asociada con el tratamiento de pacientes con insulina bovina o porcina, y hace poco en pacientes tratados con insulina recombinante humana. En uno de los casos, el paciente mostró un severo brote de nódulos púrpura con comezón y dolor en brazos y piernas. El Prick test y RAST para insulina fueron negativos; en una biopsia de piel de una lesión de cuatro días se observó infiltración intersticial perivascular superficial y profunda con neutrófilos y eosinófilos, disrupción de la pared vascular y necrosis fibrinoide. En la lesión se detectó IgG y factor

C3 que llevaron al diagnóstico de vasculitis leucocítica clásica, que se desarrolla por la formación y el depósito de CI en las paredes de pequeños vasos y es frecuente en enfermedades sistémicas como desórdenes mieloproliferativos, cirrosis biliar primaria, infecciones virales o endocarditis bacterianas.

También se ha detectado hipersensibilidad tipo III luego de la administración de *insulina detemir*, un análogo de insulina soluble de acción prolongada que se obtiene por tecnología de DNA recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. La insulina detemir difiere de la insulina humana en que la treonina en posición 30 de la cadena B ha sido eliminada y se ha añadido una cadena de ácido graso de 14 carbonos en el aminoácido 29 de la cadena B.

La Tabla 19-1 resume algunos ejemplos de enfermedades por reacciones de hipersensibilidad tipos II y III.

Tabla 19-1. Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (reacciones de hipersensibilidad tipos II y III)

Reacción de hipersensibilidad	Patología
Tipo II	• Anemias hemolíticas inmunes • Eritroblastosis fetal • Trombocitopenias inmunes • Vasculitis producida por ANCA (anticuerpo anticitoplasma del neutrófilo) • Pénfigo vulgar • Síndrome de Goodpasture • Miastenia gravis • Enfermedad de Graves
Tipo III	• Lupus eritematoso sistémico • Poliarteritis nudosa • Artritis reactiva • Enfermedad del suero

Resumen

La respuesta inmunológica es el resultado de la acción coordinada de numerosas células y moléculas. Una respuesta excesiva se denomina hipersensibilidad o alergia y puede deberse a distintos mecanismos. En la década de 1960 se propuso la clasificación de estas respuestas en cuatro grupos: I, II, III y IV. Las reacciones de hipersensibilidad tipo II están mediadas por anticuerpos (Ab) de los isotipos IgG o IgM que reconocen antígenos (Ag) presentes en las superficies celulares o tejidos del propio individuo (autoantígenos), de otro individuo (aloantígenos), o bien Ag extraños (como ciertos fármacos). Cuando el Ab se une a su Ag específico, la porción Fc experimenta cambios conformacionales que promueven la interacción con componentes del complemento. Así se inicia la activación de este sistema de proteínas del suero que provoca el ensamblado de fragmentos de proteólisis en una estructura macromolecular llamada complejo de ataque a la membrana (CAM), capaz de la disrupción de la membrana de la célula blanco. Si el isotipo de Ab no activa el complemento, se puede unir a receptores de la cadena pesada γ (FcγR) presentes en células fagocíticas que los remueven de la circulación. Esto ocurre en las anemias hemolíticas y las trombocitopenias inmunes. Otro mecanismo involucrado es la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), por el cual células con potencial citotóxico e inflamatorio que expresan FcγR interaccionan con el fragmento Fc del Ab unido a su correspondiente Ag. De esta forma, las células se vuelven metabólicamente más activas y aumentan el contenido de enzimas lisosomales y especies reactivas del oxígeno, lo que conduce a la injuria. Un ejemplo típico es el síndrome de Goodpasture.